



PCT/FR 2004/000778

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

REC'D 06 AUG 2004

WIPO

PCT

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 26 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 011 / 210502

REMISE DE LA DEMANDE

DATE 28 MARS 2003
LIEU 75 INPI PARIS B

0303914

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE
PAR L'INPI 28 MARS 2003

Vos références pour ce dossier
(facultatif) B1403FR

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet Sûeur & L'Helgoualch
109, boulevard Haussmann
75008 Paris

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen Demande de brevet initiale

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

NEGMA GILD

Prénoms

Forme juridique

Société en commandite simple

N° SIREN

14 43 26 82 48

Code APE-NAF

244 c

Domicile
ou
siège

Rue

Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg

Code postal et ville

17 81 11 7 TOUSSUS LE NOBLE

Pays

FR

Nationalité

FR

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES
DATE **28 MARS 2003**
LIEU **75 INPI PARIS B**
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI **0303914**

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	109, boulevard Haussmann
	Code postal et ville	75 010 18 PARIS
	Pays	FR
N° de téléphone (facultatif)		01 53 30 26 30
N° de télécopie (facultatif)		01 53 30 26 39
Adresse électronique (facultatif)		sueur@cabinet-sueur.fr
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

La présente invention concerne un procédé de préparation énantiosélective de dérivés substitués de sulfoxydes, et plus particulièrement un procédé de préparation énantiosélective de composés tels que les énantiomères du ténatoprazole et d'autres sulfoxydes comparables.

On connaît divers dérivés de sulfoxydes, et notamment des pyridinyl-méthyl-sulfinyl benzimidazoles, utiles en thérapeutiques comme médicaments présentant des propriétés inhibitrices de la pompe à protons, c'est-à-dire des médicaments qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique et sont utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. Le premier dérivé connu de la série des inhibiteurs de la pompe à protons est l'oméprazole, ou 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole décrit dans le brevet EP 001.529, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. D'autres dérivés du benzimidazole à structure similaires sont connus sous leurs noms génériques, par exemple le rabéprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, qui présentent tous une analogie structurale, et se rattachent au groupe des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles.

Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588. Il fait aussi partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, et il peut également être utilisé dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

Tous ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et peuvent donc se présenter sous forme de mélange racémique de deux énantiomères. Il peut être utile de les séparer sélectivement sous la forme de l'un ou l'autre des deux énantiomères ayant les configurations R et S, ou (+) ou (-), respectivement, dont les propriétés spécifiques peuvent être sensiblement différentes.

Divers procédés ont été décrits dans la littérature scientifique pour préparer de manière sélective ou prépondérante l'un ou l'autre des énantiomères de ces sulfoxydes, en particulier l'oméprazole et son énantiomère de configuration S, l'ésoméprazole, ainsi que ses sels tels que le sel de sodium ou de magnésium.

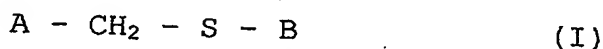
Ainsi, le brevet EP 652.872 décrit un procédé de préparation du sel de magnésium de l'énantiomère (-) de l'oméprazole par l'intermédiaire de l'ester comportant un groupe acyloxyméthyle chiral, séparation des diastéréo-isomères et solvolysé dans une solution alcaline. Le brevet US 5.776.765 décrit un procédé utilisant la bioréduction stéréosélective du mélange racémique du sulfoxyde en sulfure correspondant, au moyen d'un micro-organisme comprenant une DMSO réductase, permettant d'obtenir un mélange fortement enrichi en énantiomère (-) par rapport à l'énantiomère (+). Le brevet US 5.948.789 concerne la préparation énantiosélective de sulfoxydes, et plus particulièrement de l'énantiomère (-) de l'oméprazole ou de ses sels de sodium, par oxydation du sulfure correspondant par un hydroperoxyde en présence d'un complexe de titane et d'un ligand chiral. Le procédé décrit dans ce brevet permet d'obtenir un mélange enrichi en l'un ou l'autre des énantiomères (-) et (+), selon le ligand utilisé.

Les travaux effectués par la demanderesse ont permis de montrer que l'on peut obtenir de manière énantiosélective des énantiomères de dérivés de sulfoxydes, et en particulier du ténatoprazole, dans de bonnes conditions de rendement et de pureté, par oxydation énantiosélective du sulfure correspondant en présence d'un catalyseur spécifique à base de tungstène ou de vanadium.

La présente invention a donc pour objet un procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes possédant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre, procurant l'un ou l'autre des énantiomères avec une bonne pureté et un rendement satisfaisant.

L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé de préparation procurant de manière sensiblement énantio-sélective l'énantiomère (-) et l'énantiomère (+) du ténato-prazole. L'expression "de manière sensiblement énantiosé-
5 lective" utilisée ici signifie que l'on obtient l'énantiomère voulu de manière sélective ou en quantité prédominante par rapport à l'autre énantiomère.

Conformément au procédé de l'invention, on effectue une oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule générale
10 (I) ci-après



dans laquelle A est un noyau pyridyle diversement substitué et B un reste hétérocyclique comportant un noyau benzimidazole ou imidazo-pyridyle,

15 au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de tungstène ou de vanadium et d'un ligand chiral, suivie le cas échéant d'une salification par une base.

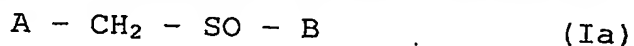
Dans la formule générale (I) ci-dessus, A représente de préférence un groupe pyridyle ou un groupe pyridyle portant un
20 ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, méthyle ou éthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, amino, alkylamino ou dialkylamino où la partie alkyle, linéaire ou
25 ramifiée, comporte 1 à 5 atomes de carbone ; B représente un hétérocycle choisi parmi les groupes benzimidazole ou imidazo-[4,5]-pyridyle, substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, et
30 préférence substitués sur un ou plusieurs carbones par un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou trihalogénométhyle.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, A est de préférence un groupe 2-pyridyle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle, éthyle, méthoxy ou trifluorométhyle, et plus
35 particulièrement un groupe 4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyle.

B est de préférence un groupe 5-méthoxy-1H-benzimidazolyle ou 5-méthoxy-imidazo-[4,5]-pyridyle.

Le sulfure de formule (I) ci-dessus est un produit connu qui peut être préparé par diverses méthodes décrites dans la littérature, et par exemple par les méthodes décrites dans les brevets EP 254.588 et EP 103.553.

On obtient ainsi un sulfoxyde de formule générale

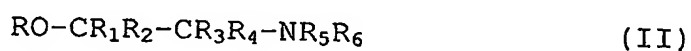


L'oxydant utilisé dans le procédé de l'invention est de préférence un peroxyde, et par exemple l'eau oxygénée, ou un hydroperoxyde, par exemple l'hydroperoxyde de cumène ou de tertibutyle. Suivant une forme avantageuse de réalisation, on utilise une eau oxygénée à concentration élevée, par exemple supérieure à 30%.

Le catalyseur à base de tungstène ou de vanadium est un élément essentiel du procédé de l'invention, qui permet de favoriser la réaction et d'obtenir le dérivé voulu avec un bon rendement. Suivant l'invention, on utilise de préférence un catalyseur tel qu'un complexe d'oxo-vanadium V et par exemple l'acétylacétonate de vanadium, ou encore un dérivé de tungstène tel que le trioxyde de tungstène. De tels catalyseurs sont disponibles dans le commerce.

Le choix du ligand constitue un autre élément caractéristique de l'invention car il permet d'orienter sélectivement la réaction vers l'énantiomère voulu.

Le ligand peut être représenté par la formule générale (II) suivante :



où R est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe aryle ou hétéroaryle ; R_1 à R_4 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle, avec la réserve que R_1 n'est pas identique à R_2 , et/ou R_3 n'est pas identique à R_4 , de telle sorte que le ligand possède un, ou deux centres d'asymétrie; R_1 et R_3 , ou R_1 et R_4 , peuvent former

ensemble un cycle carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ; de même, R_4 et R_5 peuvent former avec l'atome d'azote, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons. R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle carboné comportant 5 ou 6 chaînons, ou forment un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, ou R_5 et R_6 représentent ensemble avec l'azote une double liaison $-N=CHAr$ où Ar est un reste aryle diversement substitué, portant de préférence un groupe hydroxyle, par exemple un reste 2'-hydroxy-phényle substitué.

De préférence R_1 et R_3 , ou R_2 et R_4 , représentent un atome d'hydrogène, tandis que R_2 et R_4 , ou R_1 et R_3 , respectivement, sont des groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aryle.

Ainsi, le ligand choisi peut être notamment un amino-alcool tel que le L- ou D-valinol, ou le L- ou D-tert-leucinol, ou un amino éther spécifique.

Suivant la présente invention, on peut choisir avantageusement un ligand en fonction du catalyseur utilisé, et par exemple dans le cas du tungstène on peut utiliser un ligand tel que le 2,5-diphényl-4,6-pyridinyl diéther d'hydroquinine (DHQ)2-PYR ou le 2,5-diphényl-4,6-pyridinyl diéther d'hydroquinidine (DHQD)2-PYR, selon l'énantiomère recherché.

Dans le cas d'un catalyseur à base de vanadium, on utilise de préférence un ligand représenté par la formule (II) ci-dessus comportant un substituant sur l'azote, et par exemple une base de Schiff dérivée d'un aldéhyde salicylique substitué et d'un amino-alcool chiral.

Dans les conditions opératoires, le ligand forme avec le catalyseur métallique un complexe asymétrique où le métal est oxydé par l'oxydant.

Suivant une forme de mise en oeuvre du procédé de l'invention, la réaction peut être effectuée dans un solvant, en milieu neutre ou faiblement basique, par exemple dans le méthanol, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le toluène. La base utilisée le cas échéant peut être une amine

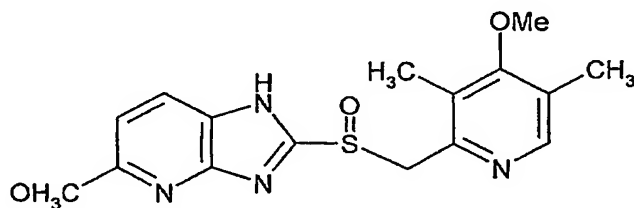
tertiaire telle que la pyridine, la di-isopropyléthylamine ou la triéthylamine.

Suivant une variante, le procédé peut être mis en œuvre sans addition d'une base, mais il est préférable d'éviter de
5 travailler en milieu acide qui pourrait entraîner une dégradation du produit final.

La réaction d'oxydation s'effectue aisément à froid ou à température ambiante. Il peut être plus avantageux d'effectuer la réaction à une température comprise entre 0 et 10°C et de
10 préférence d'environ 4 à 5°C pour favoriser l'énantiosélectivité.

Le procédé de l'invention est particulièrement avantageux dans la mesure où l'oxydant et le catalyseur sont largement disponibles dans le commerce, peu coûteux et d'utilisation
15 aisée. De plus, le catalyseur peut être utilisé efficacement en très faible quantité. Le rendement obtenu en énantiomère est excellent, et, de plus, le catalyseur et le ligand peuvent généralement être recyclés dans de bonnes conditions sans perte de l'excédent énantiomérique.

20 Le procédé de la présente invention est tout particulièrement avantageux dans le cas de la préparation des énantiomères du ténatoprazole qui peut être représenté par la formule générale suivante :



25

Ainsi, par exemple, suivant le procédé de l'invention, on peut effectuer avantageusement une oxydation énantiosélective de la 5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]-thio]imidazo[4,5-b]pyridine par l'eau oxygénée en présence de
30 trioxyde de tungstène et de (DHQ)2-PYR, pour obtenir la (-)-5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine.

Les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole peuvent être utilisés sous forme de sels, notamment de sel de métal alcalin ou alcalino-terreux, et par exemple sous forme de sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium. Ces sels peuvent être obtenus à partir de l'énantiomère (-) ou (+) du ténatoprazole préalablement isolé, par réaction de salification suivant une méthode usuelle de la technique, par exemple par action de réactifs minéraux basiques comportant des contre ions alcalins ou alcalino-terreux.

Bien entendu, les énantiomères (-) et (+) peuvent être obtenus sous forme optiquement pure simplement à partir du mélange racémique, par toute méthode de séparation appropriée, et plus particulièrement par une méthode de chromatographie préparative sur colonne, par exemple par chromatographie chirale ou HPLC. Les énantiomères ainsi séparés peuvent être utilisés pour des contrôles. Par "forme optiquement pure" on entend que l'énantiomère (-) est substantiellement exempt d'énantiomère (+) ou n'en comprend que des traces, et inversement. Le cas échéant, une salification par une base est ensuite effectuée dans un solvant approprié, pour former un sel, en particulier un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux.

Le principe de la méthode de chromatographie chirale est bien connu et repose sur la différence d'affinité existant entre les énantiomères (+) et (-) et le sélecteur chirale de la phase stationnaire. Cette méthode permet de séparer les énantiomères avec un bon rendement.

L'énantiomère (-) du ténatoprazole correspond à la (-)-5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfonyl]imidazo[4,5-b]pyridine, ou (-)-ténatoprazole. Cette forme peut être déterminée par les mesures de rotation optique suivant les techniques usuelles. Ainsi, l'angle de rotation optique du (-)-ténatoprazole est lévogyre dans le diméthylformamide et dans l'acétonitrile, et son point de fusion est de 130°C (décomposition).

Dans le cas de la séparation chirale du ténatoprazole, le mélange racémique utilisé comme matière de départ peut être obtenu par les procédés connus, par exemple suivant le procédé décrit au brevet EP 254.588. Ainsi, il peut être préparé en traitant par un agent oxydant, tel qu'un acide perbenzoïque, le sulfure correspondant provenant de la condensation d'un thiol et d'une pyridine, de préférence en présence d'une base telle que l'hydroxyde de potassium dans un solvant approprié, par exemple l'éthanol, à chaud.

Les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole, dans le traitement des pathologies indiquées ci-dessous, peuvent être administrés sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse.

On peut utiliser par exemple des formulations de comprimés ou de gélules contenant l'un ou l'autre des énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole comme principe actif, ou encore des solutés buvables ou des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel. Le sel d'énantiomère du ténatoprazole peut être choisi par exemple parmi les sels de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

Les énantiomères (-) et (+) du ténatoprazole obtenus par le procédé de la présente invention, peuvent être utilisés dans la fabrication de médicaments pour le traitement de pathologies digestives, en particulier celles où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée, pour le traitement des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons.

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 80 mg, d'énantiomère (-) ou (+) du ténatoprazole par jour.

Des exemples de préparation d'énantiomères sont décrits ci-après afin d'illustrer la présente invention sans en limiter la portée.

Exemple 1

5 Préparation du (S)-(-)-ténatoprazole

Dans un ballon de 5 L, on introduit 10 g de WO_3 , 73 g de $(\text{DHQ})_2\text{-PYR}$, 3,5 L de THF et 330 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine que l'on maintient sous agitation à une température comprise entre
10 4 et 5°C, et on ajoute 120 mL d'eau oxygénée à 30%. On maintient le milieu réactionnel sous agitation pendant 48 heures, puis on filtre le catalyseur et on dilue le filtrat dans 10 L de dichlorométhane à température ambiante.

La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée et
15 concentrée sous pression réduite. On obtient 242 g de l'énantiomère recherché, avec un excès énantiomérique supérieur à 90% (rendement 70%).

On effectue une recristallisation dans le mélange méthanol/eau ou DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énantiomère
20 avec un excès énantiomérique supérieur à 99%. L'excès énantiomérique est déterminé par chromatographie liquide sous haute pression avec une colonne CHIRALPAK AS-V 20 μm (250 x 4,6 mm) à 25°C, l'éluant est l'acétonitrile (2 mL/min) et la détection est effectuée par spectroscopie U.V. à 300 nm. Le
25 temps de rétention de l'isomère (S)-(-) est égal à 7,7 min et celui de l'isomère (R)-(+) est égal à 5,2 min.

T_F : 174-175°C

$[\alpha]_D$: -186,6 (c 0,1, DMF)

Analyse élémentaire :

Elements	C	H	N	S
théorique	55.48	5.24	16.17	9.26
Observé	55.66	5.22	16.16	9.37

30 Spectre UV (méthanol-eau): λ_{max} : 272 nm (ϵ = 6180), 315 nm (ϵ = 24877).

Infra-rouge (KBr) : 3006, 1581, 1436, 1364, 1262, 1026, 1040 et 823 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO d_6 , référence : TMS) δ (ppm) : 2,20 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,69-4,85 (m, 2H), 6,80 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J 8,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 13,92 (s, 1H).

RMN ^{13}C (KOH, référence : 3-(triméthylsilyl)-1-propane-sulfonate de sodium) δ (ppm) : 13,2 ; 15,0 ; 56,6 ; 60,8 ; 62,6 ; 107,2 ; 129,5 ; 130,4 ; 131,9 ; 135,1 ; 150,5 ; 151,4 ; 156,9 ; 160,7 ; 163,0 ; 166,6.

10

Exemple 2

Préparation du (R)-(+)-ténatoprazole

On procède comme dans l'Exemple 1 en remplaçant le (DHQ) $_2$ -PYR par le (DHQD) $_2$ -PYR, en faisant agir 120 ml d'eau oxygénée sur la même quantité de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine que dans l'Exemple 1 et en utilisant le même catalyseur.

On obtient ainsi l'énantiomère (+) recherché avec un excès énantiomérique supérieur à 99%, après recristallisation dans l'éther éthylique.

20

Le pouvoir rotatoire, mesuré au polarimètre, dans le diméthyl formamide à 20°C est $[\text{D}]^{20}_D = +186^\circ$.

Les constantes physiques et spectroscopiques du (R)-(+)-ténatoprazole sont identiques à celles du (S)-(-)-ténatoprazole, sauf le pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_D : +185,9$ (c 0,1, DMF).

25

Exemple 3

Préparation du (S)-(-)-oméprazole (ésoméprazole)

En reprenant les conditions opératoires de l'Exemple 1, et en utilisant le 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-1H-benzimidazole à la place de la 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine, on obtient le produit recherché (ésoméprazole) avec un excès énantiomérique voisin de 90% (rendement 72%).

30

Le produit obtenu est conforme aux données analytiques disponibles dans la littérature.

Exemple 4

Préparation du (S)-(-)-ténatoprazole

5 Dans un ballon de 5 L, on introduit successivement 3 L de dichlorométhane, 4,78 g de 2,4-di-tert-butyl-6-[1-S-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol, puis 2,65 g de vanadyl acetylacetonate. Après avoir agité le mélange pendant 15 min à température ambiante, on ajoute 330 g de 5-méthoxy-2-
10 [[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine, puis lentement 125 mL d'eau oxygénée à 30%. Le mélange est agité pendant 20 h à température ambiante. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression.
15 réduite. On obtient 259 g de l'énantiomère recherché, avec un excès énantiomérique supérieur à 80% (rendement 75%). On effectué deux recristallisations successives dans un mélange méthanol/eau ou DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énantiomère avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

20

Exemple 5

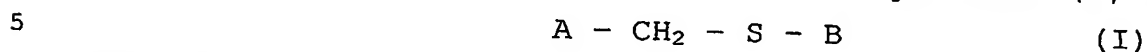
Préparation du (R)-ténatoprazole

On procède comme dans l'exemple 4 en remplaçant le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-S-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol par le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-
25 2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol.

On obtient ainsi l'énantiomère recherché.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes ou de leurs sels de base, caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer une oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule générale (I) ci-après



dans laquelle A est un noyau pyridyle diversement substitué et B un reste hétérocyclique comportant un noyau benzimidazole ou imidazo-pyridyle,

au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de tungstène ou de vanadium et d'un ligand chiral, suivie le cas échéant d'une salification par une base, pour obtenir le sulfoxyde $A - CH_2 - SO - B$ (Ia).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule générale (I), A représente un groupe pyridyle ou un groupe pyridyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, méthyle ou éthyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, amino, alkylamino ou dialkylamino où la partie alkyle, linéaire ou ramifiée, comporte 1 à 5 atomes de carbone ; B représente un hétérocycle choisi parmi les groupes benzimidazole ou imidazo-[4,5]-pyridyle, substitués le cas échéant par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone,

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les groupes A et B sont substitués sur un ou plusieurs carbones par un groupe méthyle, éthyle, méthoxy ou trihalogénométhyle.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que A est un groupe 2-pyridyle substitué par un ou plusieurs groupes méthyle, éthyle, méthoxy ou trifluorométhyle.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que A est un groupe 4-méthoxy-3,5-

diméthyl-2-pyridyle et B est un groupe 5-méthoxy-1H-benzimidazolyle ou 5-méthoxy-imidazo-[4,5]-pyridyle.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'énantiomère obtenu est salifié par action de réactifs minéraux basiques comportant des contre ions alcalins ou alcalino-terreux.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le sel est un sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

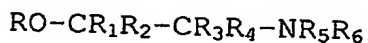
8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'oxydant est un peroxyde ou un hydroperoxyde.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'oxydant est l'eau oxygénée ou l'hydroperoxyde de cumène ou de tertibutyle.

10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur est un complexe d'oxo-vanadium V ou un dérivé de tungstène.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le catalyseur est le trioxyde de tungstène ou l'acétyl-acétonate de vanadium,

13. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le ligand peut être représenté par la formule générale (II) suivante :



où R est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe aryle ou hétéroaryle ; R_1 à R_4 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle, avec la réserve que R_1 n'est pas identique à R_2 , et/ou R_3 n'est pas identique à R_4 , R_1 et R_3 , ou R_1 et R_4 , peuvent former ensemble un cycle carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ; de même, R_4 et R_5 peuvent former avec l'atome d'azote, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons. R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle carboné comportant 5 ou 6 chaînons, ou forment un

diméthyl-2-pyridyle et B est un groupe 5-méthoxy-1H-benzimidazolyle ou 5-méthoxy-imidazo-[4,5]-pyridyle.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'énantiomère obtenu est
5 salifié par action de réactifs minéraux basiques comportant des contre ions alcalins ou alcalino-terreux.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le sel est un sel de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium ou de calcium.

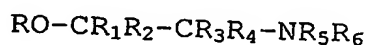
10 8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'oxydant est un peroxyde ou un hydroperoxyde.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'oxydant est l'eau oxygénée ou l'hydroperoxyde de cumène ou de tertibutyle.

15 10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur est un complexe d'oxo-vanadium V ou un dérivé de tungstène.

20 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le catalyseur est le trioxyde de tungstène ou l'acétyl-acétonate de vanadium,

12. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le ligand peut être représenté par la formule générale (II) suivante :



25 où R est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe aryle ou hétéroaryle ; R₁ à R₄, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aryle, ou un groupe hétéroaryle, avec la
30 réserve que R₁ n'est pas identique à R₂, et/ou R₃ n'est pas identique à R₄, R₁ et R₃, ou R₁ et R₄, peuvent former ensemble un cycle carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ; de même, R₄ et R₅ peuvent former avec l'atome d'azote, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons. R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent
35 un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle carboné comportant 5 ou 6 chaînons, ou forment un

hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, ou R_5 et R_6 représentent ensemble avec l'azote une double liaison $-N=CHAr$ où Ar est un reste aryle diversement substitué.

14.. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10
5 à 13, caractérisé en ce que le catalyseur est un dérivé de tungstène et le ligand est le 2,5-diphényl-4,6-pyridinyl diéther d'hydroquinine (DHQ)2-PYR ou le 2,5-diphényl-4,6-pyridinyl diéther d'hydroquinidine (DHQD)2-PYR.

15 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que le catalyseur est à base de vanadium, et le ligand est une base de Schiff dérivée d'un aldéhyde salicylique substitué et d'un amino-alcool chiral.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications
15 précédentes, caractérisé en ce que la réaction d'oxydation est effectuée dans un solvant, en milieu neutre ou faiblement basique.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce
20 que le solvant est le méthanol, le THF, le dichlorométhane ou le toluène, et la base est une amine tertiaire choisie parmi la pyridine, la di-isopropyléthylamine et la triéthylamine.

18. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce
25 que l'on effectue une oxydation énantiosélective de la 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-imidazo[4,5-b]pyridine par l'eau oxygénée en présence de trioxyde de vanadium et de (DHQ)2-PYR pour obtenir la (-)-5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine.

hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, ou R_5 et R_6 représentent ensemble avec l'azote une double liaison $-N=CHAr$ où Ar est un reste aryle diversement substitué.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que le catalyseur est un dérivé de tungstène et le ligand est le 2,5-diphényl-4,6-pyridinyl diéther d'hydroquinine (DHQ)2-PYR ou le 2,5-diphényl-4,6-pyridinyl diéther d'hydroquinidine (DHQD)2-PYR.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que le catalyseur est à base de vanadium, et le ligand est une base de Schiff dérivée d'un aldéhyde salicylique substitué et d'un amino-alcool chiral.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réaction d'oxydation est effectuée dans un solvant, en milieu neutre ou faiblement basique.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le solvant est le méthanol, le THF, le dichlorométhane ou le toluène, et la base est une amine tertiaire choisie parmi la pyridine, la di-isopropyléthylamine et la triéthylamine.

17. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on effectue une oxydation énantiosélective de la 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-imidazo[4,5-b]pyridine par l'eau oxygénée en présence de trioxyde de vanadium et de (DHQ)2-PYR pour obtenir la (-)-5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

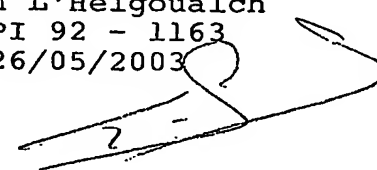
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 26089

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B1403FR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
NEGMA GILD Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 78117 TOUSSUS LE NOBLE France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		SCHUTZE	
Prénoms		François	
Adresse	Rue	4, rue Charles Baudelaire	
	Code postal et ville	78860	ST NOM LA BRETECHE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CHARBIT	
Prénoms		Suzy	
Adresse	Rue	10, rue Floris Osmond	
	Code postal et ville	94000	CRETEIL
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		COHEN	
Prénoms		Avraham	
Adresse	Rue	16/5 Fishman Maimom Street	
	Code postal et ville	(IL)	TEL AVIV
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Jean L'Helgoualch CPI 92 - 1163 26/05/2003 	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 2608

Vos références pour ce dossier
(facultatif)

B1403FR

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Procédé de préparation énantiosélective de dérivés de sulfoxydes.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

NEGMA GILD

Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg

78117 TOUSSUS LE NOBLE

France

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom

MARTINET

Prénoms

Frédéric

Adresse

Rue

112, rue Réaumur

Code postal et ville

75002

PARIS

Société d'appartenance (facultatif)

Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

Société d'appartenance (facultatif)

Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

Société d'appartenance (facultatif)

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

Jean L'Helgoualch

CPI 92 - 1163

26/05/2003